Klinische Verblijftijd bij Jodium-131 Therapie

Door:
Bianca Baudewijns, Student, Opleiding HBO-MBRT
Joost Bensing, Student, Opleiding HBO-MBRT
Jeroen van Weert, Student, Opleiding HBO-MBRT
In samenwerking met Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Catharina Ziekenhuis Eindhoven (CZE)

Inleiding
Al jaren wordt er schildkliertherapie toegepast met Jodium-131. Voor deze therapievorm wordt meestal de klinische verblijftijd van de patiënt berekend op grond van de dosisberekening van een diagnostische Jodium-123 scintigrafie. Bij een aantal patiënten lijkt de feitelijke verblijfsduur korter te zijn, omdat het ontslagcriterium voor het stralingsniveau eerder werd bereikt dan was berekend. Hierdoor wordt de capaciteit van een therapieafdeling niet ten volle benut.

Deze studie werd uitgevoerd in het Catharina-ziekenhuis Eindhoven (CZE).
Theoretisch kan er een verschil tussen de berekende klinische verblijfstijd en de actuele klinische verblijfstijd geconstateerd worden bij patiënten met een hyperthyreoot ofwel toxisch multinodulair struma (TMNS), een euthyreoot multinodulair struma (EMNS), een diffuus struma (D) ofwel morbus Graves (D) en een autonome toxische nodus (TN). Bij morbus Graves is er een diffuse Jodium-123 opname in de schildklier, bij het TMNS en EMNS is er meestal een inhomogene Jodium-123 opname in de schildklier, bij de TN is er alleen J-123-opname in de toxische nodus. In tegenstelling tot de andere ziektebeelden wordt de TN in de meeste gevallen behandeld met een standaarddosis (740 MBq). Gezien de relatief lage 24-uurs J-123/J-131 opname zal er waarschijnlijk weinig variatie tussen dosis en verblijfstijd worden geconstateerd bij deze groep. [1]

Om het vermeende probleem te minimaliseren is onderzoek gedaan naar de meest evidente oorzaak van deze discrepantie tussen berekende en feitelijk klinische verblijfstijd en naar de mogelijkheid om de gebruikte formule hierop aan te passen.

Opzet van het onderzoek
Allereerst werd onderzocht of er: of er daadwerkelijk een evident verschil is tussen de berekende en feitelijke klinische verblijfstijd (in dagen). Dit zou moeten betekenen dat het lichaamstempo van de patiënt die met jodium-131 behandeld wordt sneller daalt dan verwacht.
Nadat dit was aangetoond werden er een aantal variabelen onderzocht, die een relatie zouden kunnen tonen met dit geconstateerde verschil:

a) Het aantal berekende dagen dat de patiënt opgenomen moet zijn op de afdeling 0-west.
b) De grootte van de schildklier
c) De 24-uurs Radio Active Iodine Uptake (RAIU)
d) De totale dosis (verschil tussen bestelde en geleverde dosis)
e) Het patroon van I-123 opname (inhomogeen versus diffuus)
f) Relatie is tussen de concentratie van het thyoïd stimulerend hormoon (TSH) op de datum van de diagnostische scintigrafie en de datum van toediening van het Jodium-131.

Voorts werd onderzocht of de discrepantie tussen berekende en feitelijke klinische verblijfstijd meer prevalent was bij een bepaald ziektebeeld (TMNS, EMNS, D of TN). Tenslotte werd gekeken bij de meest frequent behandelde groep of een aanpassing van de berekeningsformule voor de Jodium-131 dosis de geconstateerde discrepantie zou kunnen minimaliseren.

Methode van onderzoek
Voordat er begonnen wordt aan het uitzoeken van de patiëntengegevens is ervoor gezorgd dat in een overzichtelijke tabel alle gevonden patiëntendata kunnen worden verwerkt. Er is hiervoor gekozen zodat gericht kan worden gezocht naar de onderzoeksparameters die nodig zijn voor het onderzoek.

Zodra de voorbereiding van het onderzoek klaar is kunnen er statussen op de afdeling worden aangevraagd van patiënten die relevant zijn voor het onderzoek. Er is gekozen om alleen de patiënten van de laatste 3 jaar te onderzoeken (+/- 75 patiënten per jaar), omdat het aantal patiënten per ziektebeeld voldoende zou zijn om hier conclusies uit te kunnen trekken. Ook de kans op enkele uitschieters zal zo verkleinen en het eindresultaat zal dus betrouwbaarder worden. Voor een nog betrouwbaarder onderzoek zou ervoor kunnen worden gekozen om meerdere jaren te onderzoeken, maar mede door een beperkte tijdslimiet is gekozen voor de middenweg.

Zodra alle gegevens verzameld zijn zullen deze met verschillende statistische programma's (SPSS en Excel) anoniem worden verwerkt. In Excel worden alle gegevens gesorteerd en ingevoerd. Zodra alle gegevens verzameld zijn wordt overgeschakeld naar SPSS. Vanwege de uitgebreidheid van dit programma is er besloten dit als aanvulling te gebruiken op Excel. Aan de hand van de verschillende grafieken die zijn gegenereerd door deze statistische programma's, wordt geprobeerd verschillende verbanden te vinden die antwoord geven op de vraagstellingen.

Jodium-131 Therapie

Nadat de jodium-123 scintigrafie is uitgevoerd, hiermee de massa van de schildklier is bepaald en de uptake van de schildklier is berekend, kan men de benodigde Jodium-131 dosis gaan bereken die nodig zal zijn tijdens de therapeutische behandeling. De dosis in MBq (D) wordt in het CZE berekend met de formule:

$$D = \frac{k \times G}{U} \times 100$$

Hierin is G de massa van de schildklier in gram, U de 24-uurs uptake in %, en de factor k geeft aan hoeveel activiteit per gram weefsel men wil toedienen. Bij Morbus Graves wordt 3-3,5 MBq per gram gegeven, bij toxisch non-toxisch struma 4,5 MBq per gram. [4]

In de praktijk worden verschillende formules gebruikt. Zo gebruikt het CZE 3,7 MBq/g schildkliergewicht bij een kleine schildklier op basis van Morbus Graves, een toxisch en een euthyreoot multinodulair struma en een standaard dosis van 740 MBq bij een solitaire toxische nodus. Bij een zwangerschapswens of een beenmergsuppressie door een thyreostaticum kan de dosis opgehoogd worden tot 7,4 MBq/g schildklierweefsel.

De formule die in het CZE voor het berekenen van de verblijfstijd wordt gebruikt is:
D1 = F x U x A / 15. [1]

In deze formule is F een correctie naar boven omdat in het CZE is gebleken dat de geleverde activiteit Jodium-131 altijd een aantal procenten hoger is dan besteld. Tevens dient de factor F als marge om de kans op een onverwacht langer verblijf te verkleinen. In het CZE wordt voor F standaard een factor gebruikt van 1,15. Dit omdat in het verleden is gebleken dat de afwijkingen tussen de bestelde en geleverde dosis 15% kon bedragen.

In voornoemde formule is U de meest recente 24-uurs RAIU van de patiënt en A de berekende toe te dienen activiteit in MBq. In deze formule staat D1 voor het dosistempo na 1 nacht in µSv/u op 1 meter afstand.

Vervolgens wordt per 24 uur het aantal µSv van D1 met 0,9 vermenigvuldigd (dit benadert een logaritmische vervalfunctie). Als ontslagcriterium in het CZE geldt een resterend dosistempo van 20 µSv/u/m bij patiënten jonger dan 60 jaar en 40 µSv/u/m bij patiënten ouder dan 60 jaar, mits hun partner ook ouder dan 60 jaar is.

Elke afdeling heeft een eigen protocol voor de jodium-131 therapie. Het is niet het geval dat dit overal op dezelfde wijze toegepast wordt.

Onderzoeksresultaten
In dit onderzoek is een populatie van 215 patiënten (55 patiënten D, 52 patiënten EMNS, 82 patiënten TMNS en 26 patiënten TN) onderzocht, welke bestond uit de volledige groep behandelde patiënten voor de voornoemde vier aandoeningen in de jaren 2004, 2005 en 2006.

Bij 56,3% van alle patiënten in dit onderzoek komt de berekende klinische verblijfstijd overeen met de daadwerkelijke klinische verblijfstijd. Dit houdt in dat de overige 43,7% hierin afwijkt. 27,4% van alle patiënten heeft een kortere en 16,3% heeft een langere klinische verblijfstijd dan berekend. De spreiding hierin is van -8 tot +5 dagen. [Fig 1]

Hieruit is op te maken dat er weldegelijk een discrepantie bestaat tussen berekende klinische verblijfstijd en daadwerkelijke klinische verblijfstijd van 43,7%.

In dit onderzoek is gebruik gemaakt van het begrip delta verblijftijd. Dit houdt in; de berekende klinische verblijftijd minus de daadwerkelijke klinische verblijftijd.

De Gemiddelde delta verblijftijd van de totale onderzoekspopulatie bedraagt -0,23 dagen met een standaarddeviatie van 1,40. Gemiddeld blijven de patiënten dus minder lang op afdeling 0-west van het CZE.

In het onderzoek zijn de volgende verbanden onderzocht:

Berekende klinische verblijfsduur	Gewicht schildklier
Berekende klinische verblijfsduur	24 uurs Radio Active Iodine Uptake (RAIU)
Berekende klinische verblijfsduur	Toegediende dosis
Berekende klinische verblijfsduur	Ziektebeeld
Gewicht schildklier	24 uurs Radio Active Iodine Uptake (RAIU)
Gewicht schildklier	Toegediende dosis
Gewicht schildklier	Ziektebeeld
24 uurs Radio Active Iodine Uptake (RAIU)	Toegediende dosis
24 uurs Radio Active Iodine Uptake (RAIU)	Ziektebeeld
Toegediende dosis	Ziektebeeld
Berekende klinische verblijfsduur	Werkelijke klinische verblijfsduur
Verwachte daling van het lichaamstempo	Werkelijke daling van het lichaamstempo
Bloedwaarden (TSH, fT4 en T3) tijdens diagnostische scintigrafie	Bloedwaarden (TSH, fT4 en T3) tijdens de therapie

Uit deze verbanden zijn de volgende relevante conclusies te trekken:

- Bij EMNS is de grootste spreiding in delta verblijftijd van (-8 tot +4).
- Bij Morbus Graves doen zich de meeste afwijkingen (56,4%) voor.
- Bij TN komen de minste afwijkingen (15,4%) voor. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat er meestal gebruik gemaakt wordt van een vaste dosis.
- Bij vrouwen doet zich een grotere spreiding voor (-8 tot +5 dagen) in de delta verblijftijd dan bij mannen (-2 tot +2 dagen). Doordat slechts 21% van de onderzochte patiënten mannen waren is dit gegeven minder betrouwbaar.
- In tegenstelling tot de gebruikte correctiefactor F (15%) voor de veelal gebleken verschillen tussen de bestelde en geleverde dosis, blijkt het gemiddelde verschil tussen de berekende dosis en de toegediende dosis 6,25% te zijn. Genoemde correctiefactor wordt gebruikt in de huidige formule om de klinische verblijfstijd te bepalen. [Fig. 2]

Wanneer in de formule die gebruikt wordt om de klinische verblijftijd te bepalen de correctiefactor F wordt aangepast naar 6,25% in plaats van 15% wijkt 37,7% van alle onderzochte gevallen af van de berekende klinische verblijftijd. [Fig. 3] Bij gebruik van de huidige formule is dit 43,7%. Door de huidige formule aan te passen zullen zich dus minder afwijkingen voordoen. Bovengenoemde 6,25% is het daadwerkelijk gemiddelde verschil tussen bestelde en geleverde dosis.

Gemiddeld wordt de delta verblijftijd bij gebruik van de aangepaste formule 0,08 dagen met een standaarddeviatie van 1,237 tegen -0,23 dagen en een standaarddeviatie van 1,397 bij de huidige formule.

De in de formule gebruikte correctiefactor blijkt verder optimaliseerbaar te zijn. Gemiddeld wordt de delta verblijftijd bij gebruik van een correctiefactor van 8,5% 0,00 dagen met een standaarddeviatie van 1,25. {Fig. 4] Middels een berekening in EXCEL is getracht de afwijking te minimaliseren. Hieruit is voortgekomen dat bij een correctiefactor van 8,5% heeft 60,5% van de patiënten een delta verblijftijd van 0, oftewel 39,5% wijkt af van de berekende klinische verblijftijd.

Conclusie

Uit dit onderzoek is gebleken dat er inderdaad een discrepantie is tussen berekende klinische verblijftijd en daadwerkelijke klinische verblijftijd.

Deze discrepantie is deels een voortvloeisel van de gebruikte correctiefactor F waarvoor 15% wordt gebruikt. Deze factor corrigeert voor het verschil tussen de bestelde en geleverde dosis, welke in het CZE meestal hoger blijkt te zijn. In werkelijkheid bleek dit verschil 6,25% te wezen. Door de correctiefactor in de formule terug te brengen van 15% naar 6,25% bleek het aantal, van de berekende klinische verblijfstijd afwijkende patiënten, af te nemen.

Om het verschil tussen de berekende klinische verblijftijd en daadwerkelijke klinische verblijftijd verder terug te dringen is de hierboven genoemde correctiefactor verder geoptimaliseerd om een zo klein mogelijke afwijking te realiseren. Dit heeft tot gevolg dat de correctiefactor voor meer corrigeert dan het verschil tussen de berekende en geleverde dosis. Gebleken is dat een gemiddelde afwijking van 0,00 tussen berekende en werkelijke klinische verblijftijd bewerkstelligd wordt bij een gebruikte correctie van 8,5%. Hierbij wijken tevens de minste patiënten (39,5%) af van de berekende klinische verblijfstijd.

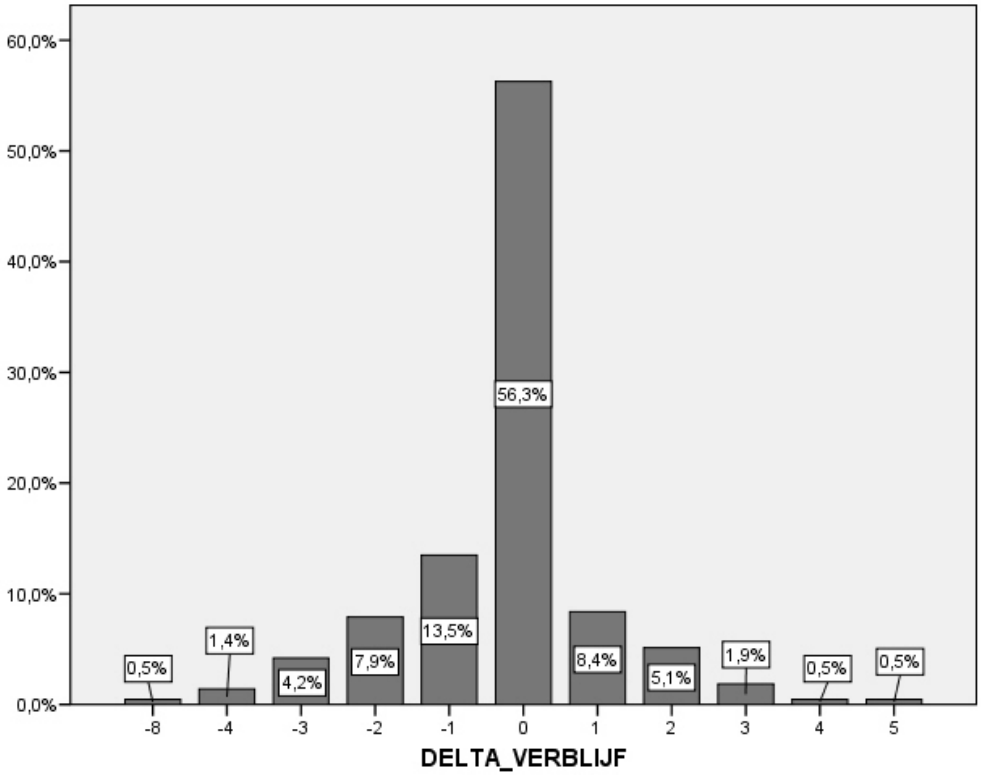
Het CZE heeft inmiddels de eerste klinische verblijftijden berekend met de door ons aanbevolen aanpassing van de correctiefactor naar 8,5%.

Literatuur

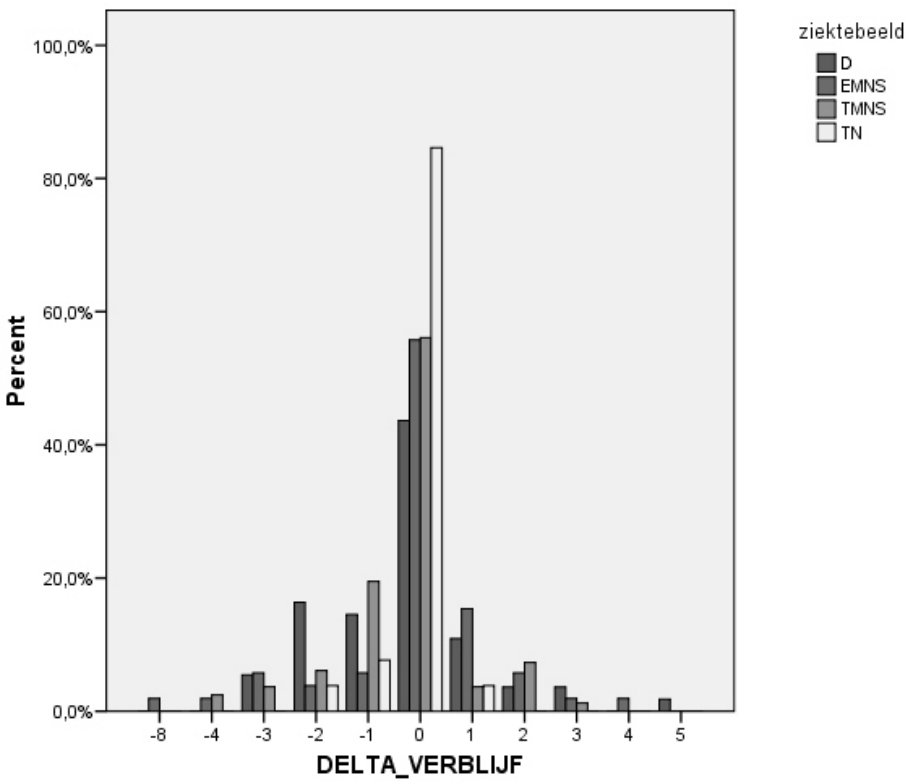
1. Huysmans, D.A.K.C.J.M., Radioiodine treatment of nodular goiter, ISBN 90-9007997-1, 1995.

2. LiVolsi, prof. V.A., pathology, A Wiley medical publication, New York, 1989

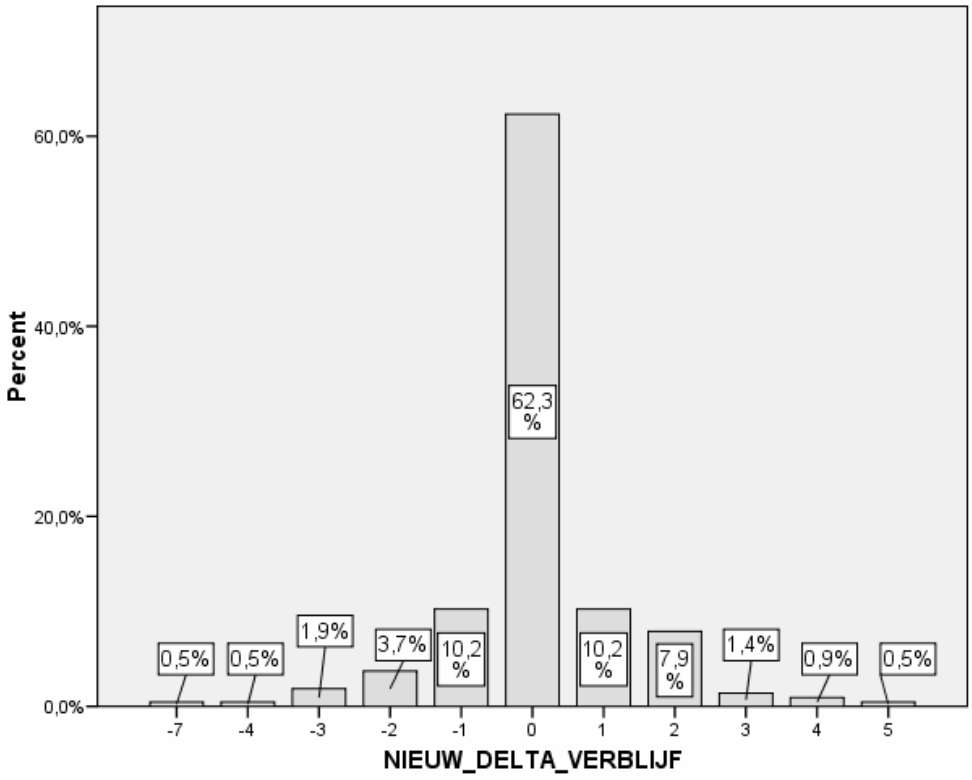
3. Hoedemaeker, prof. Dr. Ph. J., Pathologie, Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, Utrecht, 1991
4. J.A.J. Camps, W.J.M. van den Broek, M.J.P.G. van Kroonenburgh, P. van Urk, Leerboek Nucleaire Geneeskunde, Maarssen, 1999



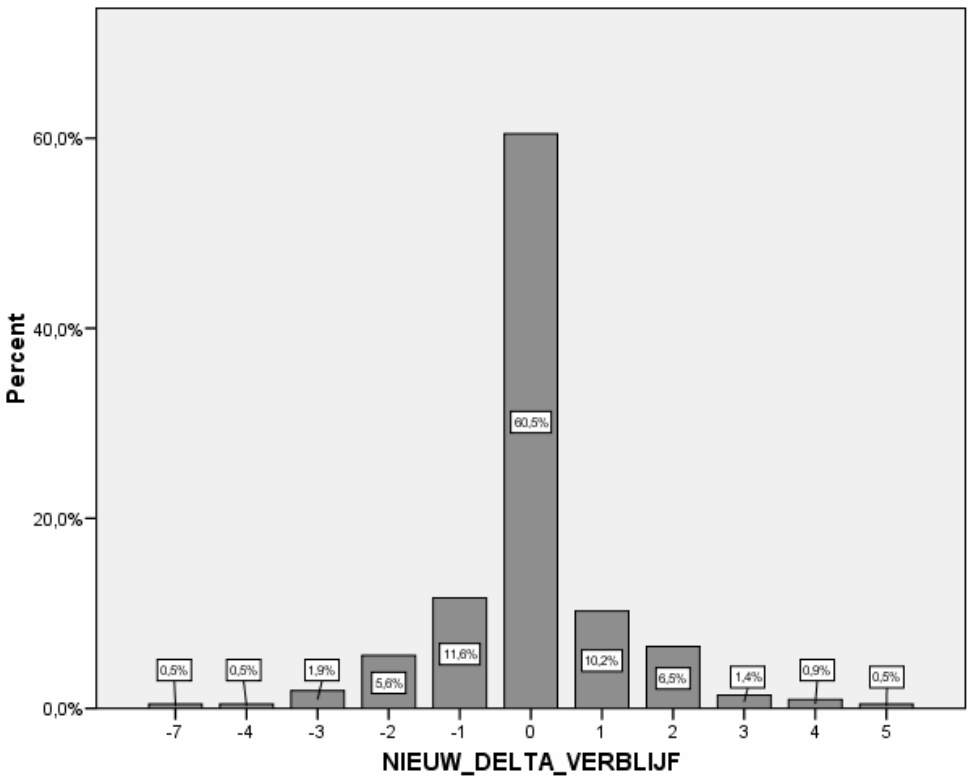
Figuur 1: Weergave van de afwijking in klinische verblijftijd van de berekende verblijftijd in procenten bij het gebruik van een correctiefactor van 15%.



Figuur 2: Weergave van de afwijking in klinische verblijftijd van de berekende klinische verblijftijd in procenten, per ziektebeeld. Gebruikte correctiefactor is 15%.



Figuur 3: Weergave van de afwijking in klinische verblijftijd van de berekende verblijftijd in procenten bij het gebruik van een correctiefactor van 6,25%.



Figuur 4: Weergave van de afwijking in klinische verblijftijd van de berekende verblijftijd in procenten bij het gebruik van een correctiefactor van 8,5%.